

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine
Taotluse number	934

Eesti hematoloogide selts (EHS) taotleb bortesomiibi kasutamist säilitusravis müeloomi või plasmotsütoomi patsientidel, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine. Taotleja väitel on bortesomiibil ka vastav näidustus, kuid hindamise hetkel bortesomiibil säilitusravi näidustus puudus. Taotleja sõnutsi käesoleval hetkel siirdatud patsientidel säilitusravi ei tehta. Haigekassa (EHK) poolt on tagatud rahastus säilitusraviks (sõltumata siirdamisest) talidomiidiga.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Taotluses toodud teenuse hinna põhjendus on adekvaatne. See sisaldab endas taotletava ravimi kulu e. 52 süste kulu kokku 2 aasta jooksul. Lisanduvad kulud ravimi manustamisele, mis toimub ambulatoorselt vastuvõtu ajal.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Käesoleval hetkel kompenseeritakse säilitusraviks talidomiidi nii siirdatud kui mittesiirdatud patsientidele.

Skeemi lühend	Talidomiid p.o.	Bortesomiib i.v.
Kirjeldus	Talidomiidi 50mg päevas 2 aasta jooksul*	Bortesomiib 1,3mg/m ² e. 2,34mg** arvestusliku keskmise patsiendi kohta üle nädala kahe aasta jooksul. Kokku 52 süstet.
Maksumus	100% soodusretseptiga kulu EHK-le 0,041€/mg x 50mg x 730 päeva e. 1497€	██████████ €/mg x 2,34mg x 52 süstet e. ██████████ €

*Mõlemat ravimit võib kasutada ka tabelis toodust lühema aja vältel vastavalt vajadusele.

**2,34mg kasutamiseks tuleb avada 3 1mg-st vialit või 1 3,5mg-ne vial. Seega tekib ülejääk, mida ei pruugi olla võimalik järgmistel haigetel kasutada. Järelikult on kulu praktikas tõenäoliselt suurem.

Bortesomiibi müügiloahoidja on teinud ka täiendava konfidentsiaalse hinnapakumise madalamal tasemel. Seda arvestades jääb bortesomiibi maksumus endiselt kordades kõrgemaks hetkel rahastatavast talidomiidist.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Puuduvad

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Taotlus põhineb ühel uuringul (HOVON 65), milles võrreldi omavahel müeloomiga patsiente (n=827), kellel oli plaanitud teostada autoloogne siirdamine. Ühes grupis said haiged induktsioonravis vinkristiini, doksorubitsiini ja deksametasooni (VAD skeem) ja teises grupis induktsioonravis bortesomiibi koos doksorubitsiini ja deksametasooniga (PAD skeem). Järgnes kõrgdoosis keemiravi melfalaaniga ning siirdamine. Pärast seda hakkas esimene grupp haigeid saama säilitusravis talidomiidi ning teine grupp bortesomiibi. Säilitusravi kestis mõlemas grupis 2 aastat.

Progressioonivaba elulemus bortesomiibi grupis oli 35 kuud ja talidomiidi grupis 28 kuud (p=0,002). Üldelulemuse mediaan ei olnud 66 kuu järel määratav. 5 aasta elulemus oli 55% VAD grupis ja 61% PAD grupis – primaaranalüüsi kohaselt HR=0.81 (95% CI, 0,63 kuni 1,05; p=0,11. Pärast multivariantset analüüsi saavutati piiripealne statistiline erinevus (HR, 0.77; 95% CI, 0,60 kuni 1,00; p=0,049).

Viidatud uuringu andmetel on säilitusravi tulemuslikkust iseseisvalt raske hinnata, kuna induktsioonravi oli grupiti oluliselt erinev. Talidomiid säilitusravi saajatel kasutati induktsioonravis VAD skeemi, mida peetakse tagasihoidlikumate efektiivsusnäitajatega skeemiks. Ka uuringus saavutati ravivastus vähemal haigetel VAD grupis.

Kui vaadelda ravivastuse paranemist ainult säilitusravi ajal, siis VAD grupis paranes see 24%-l haigetest ja PAD grupis 23%-l haigetest e. võrdses ulatuses.

Säilitusravi ajal katkestas ravi toksilisuse tõttu enam patsiente talidomiidi grupis võrrelduna bortesomiibiga (30% vs 11%, p<0,001). Samas kokkuvõttes langes toksilisuse tõttu uuringust välja sarnane hulk patsiente (26,3% VAD grupist ja 24,4% PAD grupist).

Meditsiinilise hinnangu andja tõdeb, et vajadus säilitusravi järele on olemas, sest on mõistlik eeldada, et üldine elulemus seeläbi paraneb. Kasutada võib kõiki kolme alternatiivi vastavalt kohalikele võimalustele (vrd nt NCCN 2013. juhend).

Ülevaade olulisematest ravijuhistest:

ESMO (European Society for Medical Oncology) juhised¹ aastast 2013 ei soovita säilitusravi vanematele patsientidele. Siirdatud patsientide säilitusraviks soovitatakse kasutada talidomiidi või lenalidomiidi, mille puhul on siiski tõestamata üldelulemust parandav toime.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, v. 2.2014) juhised² soovitavad säilitusravis võrdse eelistusena kasutada kõiki kolme uut ravimit (bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid).

Käesoleval hetkel kättesaadavate teadusandmete põhjal pole võimalik üheselt öelda, kas parema üldelulemuse ja/või elukvaliteedi tagab säilitusravi talidomiidiga või bortesomiibiga. Seetõttu tuleb kulutõhususe hindamisel lähtuda ravi maksumuse võrdlemisest.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

NICE (UK)³ – bortesomiibi hindamine säilitusravis on alustatud 2011. Hindamise oodatav lõpuaeg ei ole teada.

pCODR (Kanada)⁴ – bortesomiibi hinnati 2013. aastal ja otsustati mitte toetada selle kasutamist säilitusravis. Põhjendusena toodi esile, et hetkel olemasoleva tõendusmaterjali alusel on bortesomiibi täiendav kliiniline kasu ja kulutõhusus standardraviga (jälgimine või

¹ http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi133.full.pdf+html

² http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

³ <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/636>

⁴ <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-velcademm-fn-rec.pdf>

talidomiid või lenalidomiid) võrreldes ebaselge. Kanada hindajad baseerusid mh ka samadele tõendusmaterjalidele, mis on käesoleva taotlusega esitatud.

Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut⁵ on hinnanud müeloomi ravis kasutatavate raviskeemide efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust 2014. a. Valminud raportis järeldatakse, et säilitusravi osas ei ole teadaolevalt teostatud ega avaldatud kliinilisi uuringuid uute toimeainete omavahelise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Varasemates uuringutes, mil induktsioonraviks ei kasutatud uusi raviskeeme, on võrreldes jälgimisega säilitusravi talidomiidi või lenalidomiidiga suurendanud üldise elulemuse määra 8–27% võrra. Raporti koostajad ei tee soovitusi säilitusravi praeguse rahastuse muutmiseks.

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;

Taotleja hinnangul vajaks ravi esimesel aastal 17 patsienti ja tulenevalt säilitusravi 2 aastast kestusest edaspidi keskmiselt 34 patsienti aastas. Pärast taotluse esitamist toimunud koosolekul (04.09.2013) avaldas EHS arvamust, et patsientide hulka on võimalik veelgi kitsendada.

Taotletava bortesomiibravi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega: 34 patsienti x 26 süstet aastas x 2,34mg* x [redacted] €/mg e. [redacted] €.

Alternatiivse talidomiidi korral oleks vastav kulu 34 x 365 päeva x 50mg x 0,041€/mg e. 25 441 €.

Seega on taotletava teenuse korral ravimikulu [redacted]/25 441 e. [redacted] korda suurem.

Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu seega [redacted] € - 25 441 € e. [redacted] €.

*Arvestusliku keskmise patsiendi annus on 2,34mg. Selle saamiseks tuleb avada 3 1mg-st viaali või 1 3,5mg-ne viaal. Seega tekib ülejääk, mida ei pruugi olla võimalik järgmistel haigetel kasutada. Järelikult on kulu praktikas tõenäoliselt suurem.

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;

Teenust osutatakse hematoloogia erialal. Punktis 3 toodud lisakulu võrra tuleks suurendada hematoloogia eriala ambulatoorse lepingu rahalist mahtu. Märkimisväärset seost teiste erialadega pole.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline kummagi alternatiivi korral.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Kohaldamise tingimuseks on vajalik seada: *Säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 süstet.*

7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

⁵ http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5684/7/TTH07_M%C3%BCeloom_2014.pdf

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine	Bortesomiib on rahastatud siirdatavate haigete induktsioonraviks ja 2. rea raviks
Ettepaneku esitaja	Eesti hematoloogide selts	
Teenuse alternatiivid	Talidomiid, jälgimine ilma säilitusravita	
Kulutõhusus	Tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes, kuna ravimi paremus säilitusravis ei ole tõestatud ning ravi on ca [redacted] korda kulukam hetkel kompenseeritava talidomiidiga võrreldes.	
Omaosalus	Ei kohaldu	
Vajadus	Täiendav vajadus säilitusravi osas on küsitav.	Säilitusravis on rahastatud talidomiid
Teenuse piirhind	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg viaal), siis oleks teenuse hinnaks [redacted]	
Kohaldamise tingimused	Säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 süstet.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	[redacted] € võrreldes talidomiidiga.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletava teenuse, bortesomiibi säilitusravi, korral ei ole veenvalt tõestatud selle paremust võrreldes alternatiivse talidomiidiga. Taotletav teenus on vähemalt [redacted] korda talidomiidist kulukam.	

2015. aasta täiendused:

2015. aastal uusi kliinilisi tõendusmaterjale antud taotluse toetamiseks esitatud ei ole. Samuti puudub ka 2015. aasta hinnangu andmise hetkel bortesomiibiil säilitusravi näidustus. NCCN ja ESMO ravijuhiste seisukohtades muutusi ei ole toimunud. Seega punktides 2.3-2.4 muutusi ei ole.

2016. aastast alates on tõenäoline võrdlusravimi talidomiidi maksumuse tõus. Seega on muutuseid punktides 2.1. ja 3.

Esitame alljärgnevalt uue kulukalkulatsiooni arvestades haigekassale teadolevat talidomiidi hinda alates 2016. aastast:

Skeemi lühend	Talidomiid p.o.	Bortesomiib i.v.
Kirjeldus	Talidomiidi 50mg päevas 2 aasta jooksul*	Bortesomiib 1,3mg/m ² e. 2,34mg** arvestusliku keskmise patsiendi kohta üle nädala kahe aasta jooksul. Kokku 52 süstet.
Maksumus	0,2771 €/mg x 50mg x 730 päeva e. 10 114€	██████████ €/mg x 2,34mg x 52 süstet e. ██████████ €

*Mõlemat ravimit võib kasutada ka tabelis toodust lühema aja vältel vastavalt vajadusele.

**2,34mg kasutamiseks tuleb avada 3 1mg-st viaali või 1 3,5mg-ne viaal. Seega tekib ülejääk, mida ei pruugi olla võimalik järgmistel haigetel kasutada. Järelikult on kulu praktikas tõenäoliselt suurem.

Vastavalt tuleb ümber arvestada ka lisakulu:

Taotletava bortesomiibravi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega: 34 patsienti x 26 süstet aastas x 2,34mg* x ██████████ €/mg e. ██████████ €.

Alternatiivse talidomiidi korral oleks vastav kulu 34 x 365 päeva x 50mg x 0,2771 €/mg e. 171 941 €.

Seega on taotletava teenuse korral ravimikulu ██████████ /171 941 e. ██████████ korda suurem.

Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu seega ██████████ € - 171 941 € e. ██████████ €.

2015 a Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine	Bortesomiib on rahastatud siirdatavate haigete induktsioonraviks ja 2. rea raviks
Ettepaneku esitaja	Eesti hematoloogide selts	
Teenuse alternatiivid	Talidomiid, jälgimine ilma säilitusravita	
Kulutõhusus	Tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes, kuna ravimi paremus säilitusravis ei ole tõestatud ning ravi on ██████████ korda kulukam hetkel kompenseeritava talidomiidiga võrreldes.	
Omaosalus	Ei kohaldu	
Vajadus	Täiendav vajadus säilitusravi osas on küsitav.	Säilitusravis on rahastatud talidomiid

Teenuse piirhind	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg viaal), siis oleks teenuse hinnaks [REDACTED]	
Kohaldamise tingimused	Säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 sütet.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	[REDACTED] € võrreldes talidomiidiga.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletava teenuse, bortesomiibi säilitusravi, korral ei ole veenvalt tõestatud selle paremust võrreldes alternatiivse talidomiidiga. Taotletav teenus on vähemalt [REDACTED] korda talidomiidist kulukam.	

2016. aasta täiendused

2016. aastal taotleja poolt esitatud lisaandmed ei sisalda infot, mis otseselt võrdleks bortesomiibi ja talidomiidi säilitusravi efektiivsust ning ohutust. Samuti puudub ka 2016. aasta hinnangu andmise hetkel bortesomiibiil säilitusravi näidustus. NCCN ja ESMO ravijuhiste seisukohtades muutusi ei ole toimunud. Seega punktides 2.3-2.4 muutusi ei ole.

Haigekassa palus taotlejal esitada lisainformatsiooni kliinilistest uuringutest, mille tulemusi on avaldatud hiljem, või kinnitada, et asjakohast infot lisandunud ei ole. Taotleja nendib vastuses, et otseseid võrdlusi, kus patsientide ravitulemusi oleks hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamise järgselt võrreldud bortesomiibi (taotletav ravi) ja talidomiidiga (Eestis kättesaadav ravi), teadaolevalt lisandunud ei ole. Taotleja on vastuses viidanud talidomiidi puuduliku ohutuse näitamiseks uuringutele kus võrreldi: talidomiidi säilitusravi vs jälgimine⁶⁷⁸ ning vinkristiin-doksorubitsiin-deksametasoon vs talidomiid-doksorubitsiin-deksametasoon enne siiradmist ning vastavalt alfa-interferoon vs talidomiid säilitusravi⁹. Bortesomiibi paremuse näitamiseks viitas taotleja kolme uuringut hõlmavale meta-analüüsile, milles võrreldi piiratud kestusega ravi vs. jätkuv ravi¹⁰, ning uuringule, kus võrreldi bortesomiib säilitusravi vs. jälgimine¹¹. Meta-analüüsi kolmest uuringust kaks käsitles ilma siirdamise näidustuseta patsiente.

Eesti Müeloomiliit on esitanud omapoolse nägemuse patsientide ja nende hooldajate kogemusest bortesomiibi võimaliku kasutuselevõtu kohta siirdamisnäidustuseta müeloomipatsientide 1. raviliinis ning säilitusravis. Müeloomiliit leiab, et, võrreldes hetkel kasutusel oleva talidomiidiga, on bortesomiibist saadav kasu suurem ning selle talutavus parem. Müeloomiliit on oma seisukoha kujundanud lähtuvalt oma arvamuses viidatud

⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587317/>

⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525139>

⁸ <http://www.bloodjournal.org/content/119/1/7.long?sso-checked=true>

⁹ <http://www.bloodjournal.org/content/115/6/1113.long?sso-checked=true>

¹⁰ <http://jco.ascopubs.org/content/33/30/3459.long>

¹¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674665/>

teaduspublikatsioonidest, millest üksi ei käsitle uuringuid vereloometüvirakkude siirdamise järgse säilitusravi osas.

Käesoleva hinnangu koostamise hetkel on täiendamisel Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudis 2014. a. valminud müeloomi ravis kasutatavate raviskeemide efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe hindamise raport.

2016. aasta alguses on talidomiid viidud tervishoiuteenuste loetelust soodusravimite loetellu, talidomiidi hind on tõusnud ning bortesomiibi hind langenud. Seega on muutuseid punktides 2.1., 2.2. ja 3.

Esitame alljärgnevalt uue kulukalkulatsiooni arvestades praegust talidomiidi ning bortesomiibi maksumust:

Skeemi lühend	Talidomiid p.o.	Bortesomiib i.v.
Kirjeldus	Talidomiidi 50mg päevas 2 aasta jooksul*	Bortesomiib 1,3mg/m ² e. 2,34mg** arvestusliku keskmise patsiendi kohta üle nädala kahe aasta jooksul. Kokku 52 süstet.
Maksumus	100% soodusretseptiga kulu EHK-le 531,19€ × 13 retsepti = 6 905,47 €	█ €/mg × 2,34mg × 52 süstet = █ €

*Mõlemat ravimit võib kasutada ka tabelis toodust lühema aja vältel vastavalt vajadusele.

**2,34mg kasutamiseks tuleb avada 3 1mg-st viaali või 1 3,5mg-ne viaal. Seega tekib ülejääk, mida ei pruugi olla võimalik järgmistel haigetel kasutada. Järelikult on kulu praktikas tõenäoliselt suurem.

Talidomiidi puhul peab patsient maksma 1,27 € 100% soodusretsepti omaosalust kahe kuu ravimi kohta. Bortesomiibi puhul patsiendil otsest omaosalust ei ole, kuid patsient peab iga kahe nädala järel raviasutuses süstimas käima.

Vastavalt tuleb ümber arvestada ka lisakulu:

Taotletava bortesomiibravi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega: 34 patsienti × 26 süstet aastas × 2,34mg* × █ €/mg e. █ €.

Alternatiivse talidomiidi korral oleks kulu soodusravimite eelarvele 34 × 13 retsepti × 531,19 € / 2 e. 117 393 €.

Seega on taotletava teenuse korral ravimikulu █ /117 393 e. █ korda suurem.

Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu seega █ € – 117 393 € e. █ €.

*Arvestusliku keskmise patsiendi annus on 2,34mg. Selle saamiseks tuleb avada 3 1mg-st viaali või 1 3,5mg-ne viaal. Seega tekib ülejääk, mida ei pruugi olla võimalik järgmistel haigetel kasutada. Järelikult on kulu praktikas tõenäoliselt suurem.

2016. a Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
--	---------------	-------------------

Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoetiliste tüvirakkude siirdamine	Bortesomiib on rahastatud siirdatavate haigete induktsioonraviks ja 2. rea raviks
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Talidomiid, jälgimine ilma säilitusravita	
Kulutõhusus	Tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes, kuna ravimi paremus säilitusravis ei ole tõestatud ning ravi on [redacted] korda kulukam hetkel kompenseeritava talidomiidiga võrreldes.	
Omaosalus	Ei kohaldu	
Vajadus	Täiendav vajadus säilitusravi osas on küsitav.	Säilitusravis on rahastatud talidomiid
Teenuse piirhind	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg viaal), siis oleks teenuse hinnaks [redacted] €	
Kohaldamise tingimused	Säilitusravi peale autoloogset hemopoetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 süstet.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	[redacted] € võrreldes talidomiidiga.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletava teenuse, bortesomiibi säilitusravi, korral ei ole veenvalt tõestatud selle paremust võrreldes alternatiivse talidomiidiga. Taotletav teenus on vähemalt [redacted] korda talidomiidist kulukam.	